

# パーキンソン病の視覚認知障害と安静時局所脳糖代謝 - 錯綜図認知課題を用いた検討 -

|        |   |
|--------|---|
| 著者     | 石岡 俊之   |
| 学位授与機関 | Tohoku University   |
| URL    | <a href="http://hdl.handle.net/10097/46094">http://hdl.handle.net/10097/46094</a> |

パーキンソン病の視覚認知障害と安静時局所脳糖代謝  
-錯綜図認知課題を用いた検討-

東北大学大学院医学系研究科障害科学専攻

機能医科学講座・高次機能障害学分野

石岡 俊之

## 目次

|                                       |    |
|---------------------------------------|----|
| I. 要約                                 | 2  |
| II. 研究背景                              | 4  |
| 1. パーキンソン病と視覚認知障害                     |    |
| 2. パーキンソン病と幻視                         |    |
| 3. 錯綜図認知課題                            |    |
| III. 研究目的                             | 7  |
| IV. 研究方法                              | 7  |
| 1. 対象                                 |    |
| 2. 錯綜図認知課題                            |    |
| 3. Positron emission tomography (PET) |    |
| 4. 統計解析                               |    |
| V. 研究結果                               | 12 |
| 1. 錯綜図認知課題成績                          |    |
| 2. 錯綜図認知課題成績と安静時局所脳糖代謝の関係             |    |
| VI. 考察                                | 13 |
| 1. パーキンソン病の視覚認知障害の特徴                  |    |
| 2. 誤認の神経基盤                            |    |
| 3. 誤認と幻視との関連                          |    |
| 4. パーキンソン病の安静時局所脳糖代謝低下の機序             |    |
| VII. 結論                               | 20 |
| VIII. 謝辞                              | 21 |
| IX. 文献                                | 22 |
| X. 図説明 (Figure 1-5)                   | 31 |
| 図 (Figure 1-5)及び表 (Tables 1-3)        |    |

## I. 要約

パーキンソン病(PD)では、運動機能障害に加え、認知機能障害も出現することが知られている。認知機能障害のひとつとして視覚認知障害があり様々な視覚処理レベルでの障害が報告されているが、視覚認知障害の神経基盤の報告は少ない。重ね描きされた複数の物体の線画から描かれている対象を同定する錯綜図認知検査は、視覚物体認知の鋭敏な検査であり、大脳皮質の後方領域障害患者の視覚認知障害の同定に使用されている。また、痴呆のあるPDやLewy小体型痴呆(DLB)の患者においても視覚認知障害の同定に用いられ、さらに幻視のあるDLB患者で幻視のないものよりも障害が強いと報告されている。以上より錯綜図認知障害の背景にある視覚処理の障害を明らかにすることは、PDの特徴的な症状として臨床的に重要である幻視の発現機序を紐解く可能性が考えられた。そこで、(1)Poppelreuter型の錯綜図認知課題を用いてPDの視覚認知障害の特徴を明らかにし、(2) $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET)を用いて、安静時の局所脳糖代謝(rCMRglc)を測定し、錯綜図認知課題成績とrCMRglcと相関から視覚認知障害の背景にある皮質視覚処理の障害を検討した。

4つの線画が重なった刺激を提示する10試行からなる錯綜図認知課題を作成し、東北大学病院神経内科外来を受診するPD群45名と、地域より公募した健常対照群20名に施行した。課題成績として、(1)正反応数:刺激に描かれている対象を正しく同定できた個数、(2)錯反応数:刺激に描かれていない他の対象を誤って答えた個数の2種類の指標を測定した。また、錯綜図認知障害と関連した脳領域を特定するためにPD群に対してFDG-PETでrCMRglcを測定した。

結果, PD 群と対照群と比較して正しく同定する正反応数は統計学的な有意差はなかったが, 誤認による錯反応数は PD 群で対照群より有意に多かった. また, 錯反応数の増加は, 5 つの共変量(年齢, 性別, 運動機能障害の重症度, 記銘力障害や一般認知機能低下)との関連を除いた解析にて, 右外側後頭複合(lateral occipital complex; LOC)と両側側頭頭頂後頭接合(temporo-parieto-occipital junction; TPO junction)の rCMRglc の低下と相関していた( $p < 0.001$  uncorrected,  $k < 10$  voxels).

以上より, 痴呆を伴わない PD の錯綜図認知障害の特徴は, 提示されていない対象を誤認する反応が増えることであることが示された. この誤認は視覚処理の腹側の流れに属する LOC の機能低下と, 背側の流れに属する TPO junction の機能低下と関連していた. このことから, 腹側の流れに属する LOC の機能低下による視覚補完不全と, 背側の流れに属する TPO junction の機能低下による他の対象への注意変換の障害が誤認の形成に関連している可能性が示唆された.

## II. 研究背景

### 1. パーキンソン病と視覚認知障害

James Parkinson (1817)<sup>1)</sup>の最初の記載以来、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD)では知性は侵されないとされてきたが、近年治療法の発達とともに、長期経過が観察されるようになり PD に伴う認知機能障害が問題となってきた。例えば、コントラスト感度<sup>2)</sup>や色覚<sup>3)</sup>等の要素的視覚の障害、心理的回転<sup>4)</sup>や構成能力、視覚性記憶<sup>5)</sup>などの視覚認知障害が報告されている。ヒトの視覚情報は網膜、外側膝状体、一次視覚皮質を経て視覚連合皮質に伝えられる。一次視覚皮質以降は背側の流れと腹側の流れと呼ばれる並列的な2つの流れに分かれて処理が行われる<sup>6,7)</sup>。PDでは、これら全ての領域にLewy小体の出現を中心とした病理変化が起こりうる。またこれら全ての領域に、ドーパミン作動性の神経細胞<sup>8,9)</sup>およびアセチルコリン作動性の神経細胞<sup>10,11)</sup>による投射が認められている。PDではドーパミン系の神経細胞の変性が周知であるが、アセチルコリン系の神経細胞の変性も被っている<sup>12)</sup>。故に、両系の損傷が投射先の脳領域に引き起こす二次性の機能低下も視覚認知障害の原因となりうる。ポジトロン断層法 (positron emission tomography; PET) や単光子放射断層撮影 (single photon emission computed tomography; SPECT) を用いた脳機能画像研究により、PDでは、視覚連合皮質を含む大脳皮質後方領域の脳糖代謝や脳血流量の低下していることが示されており<sup>13-16)</sup>、視覚認知の障害と脳機能画像の異常との関係を直接検討した研究もわずかであるが存在する<sup>13,14)</sup>。

## 2. パーキンソン病と幻視

当初 PD にみられる幻視は、抗 PD 薬による治療の副作用とみなされていたが、最近では、固縮、振戦、動作緩慢、姿勢反射障害と同様に特徴的な臨床症状と考えられるようになってきた<sup>17)</sup>。Barnes and David(2001)<sup>18)</sup>の総説では、幻視の有症率は 8.8%–44%で、PD の生活の質に悪影響を及ぼす重要な障害のひとつであることが指摘されている。人物や動物、物品のはっきりとした知覚をともなう、構築的かつ具体的な内容の幻視が多いとされる。幻視の発現機序は解明されていないが、最近幻視と視覚物体認知障害や視覚連合野の機能異常との関係が注目されるようになってきている。視覚認知検査の Visual Object and Space Perception Battery (VOSP)<sup>19)</sup>を用いた検討では、幻視のある PD 患者の視空間認知の成績は、幻視のない PD 患者や健常対照者と変わらないが、視覚物体認知の成績はいずれよりも低下していたことが示されている<sup>20)</sup>。また、病理学的研究で、幻視と下側頭葉の Lewy 小体や神経細胞の変性との関連が示されており<sup>21)</sup>、脳機能画像研究で、幻視を伴う PD では幻視を伴わない PD より、視覚連合皮質を含む後方領域の脳糖代謝や脳血流量の低下が報告されている<sup>22–24)</sup>。

## 3. 錯綜図認知課題

錯綜図認知課題は、視覚物体認知障害の神経心理学的検査として 1917 年、Poppelreuter<sup>25)</sup>により開発された。この検査は、複数の物品の線画を重ね描きした刺激を示し、被検者に描かれている対象を全て同定するよう求めるものである。錯綜図認知課題を用いた研究は多いが、脳損傷患者を対象とした研究では大脳皮

質後方領域の損傷で成績の低下を示すことが知られている<sup>25-27)</sup>。このため、Warrington and McCarthy(1990)<sup>28)</sup>は、ものを見ても何か分らなくなる病態である視覚性物体失認に対する検査バッテリーの中に錯綜図認知検査を採用した。PETを用いた脳機能画像研究では、線画として幾何学図形を用いた錯綜図から個々の幾何学図形を分離しようとするとき、視覚皮質の外側領域が活動することが示されている<sup>29)</sup>。また、錯綜図認知課題は、痴呆のあるパーキンソン病(PD with dementia;PDD)<sup>30, 31)</sup>や、その類縁疾患である Lewy 小体型痴呆(Dementia with Lewy-bodies disease;DLB)<sup>32)</sup>の患者に対しても施行され、成績が健常対照者やアルツハイマー病患者に比べ低下していることが示されている。さらに、Mori ら(2000)<sup>32)</sup>の研究では、幻視のある DLB 患者の錯綜図認知課題成績は、幻視のない DLB 患者の成績よりも低下していた。以上から、錯綜図認知の障害の背景にある視覚情報処理の障害が、PD の幻視の機序とも関係する可能性が考えられる。故に、錯綜図認知障害の背景にある視覚処理の障害を明らかにすることは、臨床的に重要である幻視の発現機序を紐解く可能性が考えられた。

### Ⅲ. 研究目的

本研究の目的は、(1)Poppelreuter 型の錯綜図認知課題を用いて、痴呆を伴わない PD の視覚認知障害の特徴を明らかにすること、(2)  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose (FDG)-PET を用いて、安静時の局所脳糖代謝 (regional cerebral metabolic rate of glucose; rCMRglc) を測定、錯綜図認知課題成績と相関する安静時 rCMRglc を解析し、錯綜図認知に関する PD の視覚認知障害の神経基盤を検討することである。

### Ⅳ. 研究方法

本研究は、東北大学大学院医学系研究科倫理委員会によって承認され、ヘルシンキ宣言に則り施行された。全て研究参加者および家族に対し、書面をもって研究内容の十分な説明を行い、署名による同意を得た後に実施した。

#### 1. 対象

対象者は、神経内科専門医に UK PD Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria<sup>33)</sup>に従って診断された PD 群と、PD 群と年齢、性および教育歴を一致させた健常対照群である (Table 1)。PD 群は、2005 年 2 月から 2006 年 9 月までの期間に東北大学病院神経内科外来を受診している患者の内、以下の基準を満たす者とした。対象基準: (1)発症年齢 40 歳以上、(2)研究参加時の年齢が 55-75 歳、(3)PD 重症度分類の指標 Hoehn and Yahr スケール<sup>34)</sup>で 1-3、(4)眼科疾患が

なく、左右どちらかの近点視力が0.4以上(指標輝度:12.8 cd/m<sup>2</sup>, 背景の輝度:232.7 cd/m<sup>2</sup>, コントラスト:0.896 の指標を用いて測定). 除外基準:他の神経学的, 精神医学的疾患の既往, (2)頭部MRIで病変が認められる, (3)痴呆の重症度分類 Clinical Dementia Rating(CDR)<sup>35)</sup>で1以上. 健常対照群は, 地域より公募し, 基準は神経学的, 精神医学的既往がなく, 左右どちらかの近点視力が0.4以上の者とした.

PD 群は, 45 名(女性:19 名, 男性:26 名, 平均年齢:66.0 ± 5.7 歳)であった. 近点視力中央値(範囲)は, 1.0(0.4-1.0)であった. Hoehn and Yahr スケールの中央値は, 2.5(1-3), Unified Parkinson's Disease Rating Scale(UPDRS)<sup>36)</sup> の運動スコアの平均値 ± 標準偏差は, 19.9 ± 7.6 だった. 投薬状況は, 未投薬者が10名で, 残りの患者は何らかの抗PD薬による治療を受けており, そのうち5名は抗アセチルコリン剤である塩酸トリヘキニフェニジルを服用していた. また, Neuropsychiatric Inventory(NPI)<sup>37)</sup>を用い幻視について調査したが, 検査実施前1か月以内に幻視を示した者はいなかった. 健常対照群は, 20名(女性:10名, 男性:10名, 平均年齢:66.0 ± 5.7 歳)で近点視力中央値は, 1.0(0.4-1.0)であった. 2群の年齢, 性別, 教育年数, および近点視力には有意差がなかった( $p > 0.1$ ). 一般認知機能の検査である Mini-Mental State Examination(MMSE)<sup>38)</sup>スコアにはPD群(27.6 ± 2.2 点)と対照群(28.5 ± 1.6 点)で統計学的に有意な差はなかったが( $p = 0.08$ ), 記銘力検査の Alzheimer's Disease Assessment Scale(ADAS)<sup>39)</sup>の単語再生課題ではPD群の成績の方が低下していた(PD群:6.2 ± 1.4 点, 対照群:7.0 ± 1.2 点; $p = 0.03$ ).

FDG-PET 研究の対象は、錯綜図認知課題を施行した PD45 名で健常対照群 20 名には FDG-PET は実施しなかった。PD 群の脳糖代謝低下領域の同定には同一装置にて同一条件で撮像した PET データベースから年齢、性別および教育歴を統制した 14 名(女性:7 名, 平均年齢:64.0 ± 4.2 歳, 平均教育年数:12.3 ± 2.5 年)を抽出して使用し解析した。

## 2. 錯綜図認知課題

PD 患者の要素的な視覚障害や他の認知機能の低下の影響を最小限に止めるように既存の錯綜図刺激ではなく、独自の錯綜図認知課題を作成した。錯綜図刺激は、標準化された対象の線画を Snodgrass and Vanderwart's standardized picture set<sup>40)</sup>から選択した 4 つの対象の線画を重ねて描き、1 つの錯綜図を作成した(Figure 1)。1 錯綜図刺激の提示を 1 試行とし、異なった 10 個の錯綜図を順次提示する 10 試行からなる錯綜図認知課題を行った。刺激は、暗くした環境で、被検者から 75cm 離れたパーソナルコンピュータディスプレイの中心に施行番号を提示し、その後錯綜図刺激を提示した(視角  $6 \times 6^\circ$ , 線画の輝度:0.27 cd/m<sup>2</sup>, 背景の輝度:136.7 cd/m<sup>2</sup>, コントラスト:0.996)。刺激提示時間は最大 1 分間で、被検者には描かれている 4 つの対象を出来る限り多く同定するよう教示し、同定できた対象を口頭で解答させた。もし同定可能な対象を全て解答し終えたならば“それで全部です。”というように指示した。課題施行中、検査者から解答を促すことはせず、1 試行の終了は被検者が“それで全部です。”と応えるか、1 分間経過した時とした。試行終了後は、次の試行番号を画面に提示、その後次の刺激を提示した。

課題の成績として以下の 2 種類の指標を測定した;(1)正反応数:錯綜図刺激の中に描かれている対象を正しく同定できた個数,(2)錯反応数:錯綜図刺激の中に描かれていない他の対象を誤って答えた個数.ただし,被検者が誤認して同定した対象を試行の最後まで訂正しなかった時のみ錯反応として測定した.

### 3. Positron emission tomography (PET)

錯綜図認知課題成績低下と関連して低下している安静時 rCMRglc を解析するために PD 群 45 名に対して FDG-PET を撮像した. PD 患者の PET 撮像は, 神経心理検査実施から 4 週間以内の間隔で実施した. 撮像 5 時間前より絶食とし, 1 時間前に FDG(185-218 MBq)を静注後, 撮像までアイマスクを装着し静かな部屋で安静にしていた. PET 画像収集には, シーメンス製の biograph DUO PET/コンピューター断層撮影(computed tomography;CT)スキャナ(Siemens Medical System, Inc., USA)を使用した. 撮像時間は 10 分間で, 3D 収集を行った. 画像再構成は ordered subset expectation maximization[OS-EM 法:サブセット数:16, 反復回数:6, Gaussian filter; filter full-width at half maximum(FWHM): 2.0 mm]を用いて行い, matrix size を 256 × 256, pixel size は, 1.33 × 1.33 mm, スライス厚 2.0mm とした再構成画像を作成, 水平断面再構築時の FWHM は, 3.38 × 3.38mm とした. 減弱補正データの収集には, CT スキャンを用いた.

### 4. 統計解析

行動データの統計解析には, Statistical Package for Social Sciences

(SPSS)Version 11.5を使用した。PD 群と対照群の錯綜図認知課題成績の比較には、t-test に加えて MMSE スコアを共変量とした共分散分析(Analysis of covariance; ANCOVA)を使用した。また、PD 群の課題成績と背景因子、臨床データとの相関には、Pearson's correlation coefficient を用い、視力に対しては Spearman rank-correlation coefficient を用いた。有意水準は 5%とした。

PET 画像の解析には、statistical parametric mapping software 5 (SPM 5; Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK)を使用した。PET 画像を標準化するために、各対象者の PET 画像を SPM5 の FDG テンプレートで空間的に標準化し、FWHM 10mm で平滑化した。各対象者間の rCMRglc 差を正規化するために rCMRglc を proportional scaling で是正し voxel の平均値を一定にし、灰白質のみを解析対象とするために平均値の 0.8 以下は白質として設定した。さらに PD 群で低下していた rCMRglc を解析領域とするために PD 群の rCMRglc と PET データベースから抽出した神経心理学検査を施行した対象者とは異なる 14 名の rCMRglc を比較し、PD 群で低下していた rCMRglc ( $p < 0.05$ , uncorrected)を解析領域とした (Figure 2)。相関分析は、多重回帰法で行い PD 群の rCMRglc と錯綜図認知課題の成績とが相関する voxel を uncorrected  $p < 0.001$ , 10 voxels 以上を有意範囲閾値として探索した。さらに、rCMRglc の変化に影響を与えることが推測された年齢、性別<sup>41)</sup>と運動機能障害の重症度<sup>42)</sup>、そして背景因子および臨床データにて PD 群と対照群で有意差があった項目および、PD 群で錯綜図成績と有意に相関した項目に共変量として組み込んだ分析を行った。

## V. 研究結果

### 1. 錯綜図認知課題成績

錯綜図認知課題において、PD 群の正反応数 ( $30.6 \pm 5.4$ ) は、対照群 ( $32.3 \pm 4.6$ ) と比較して少ない傾向を示したが、その差は統計学的に有意ではなかった ( $t = 1.67, p = 0.10$ , Figure 3A). 一方、錯反応数は、PD 群 ( $3.0 \pm 3.2$ ) で対照群 ( $1.0 \pm 1.2$ ) より有意に多かった ( $t = -3.6, p = 0.001$ , Figure 3B). 錯反応数は MMSE スコアを共変量とした ANCOVA でも、有意に多かった ( $F_{1,62} = 4.77, p = 0.033$ ). また、PD 群の錯綜図認知課題の 2 種類の成績は、ADAS 単語再生と MMSE の成績と有意に関連していたが、背景因子や他の臨床データとは有意な相関はなかった (Table 2).

### 2. 錯綜図認知課題成績と安静時局所脳糖代謝の関係

PD 群において、錯反応数の数と、中側頭回、下側頭回、上側頭極、中前頭回、側頭頭頂後頭接合 (temporo-parieto-occipital junction; TPO junction) および下頭頂小葉の安静時 rCMRglc の低下とが関連していた (Table 3 and Figure 4A). rCMRglc に影響を与える可能性のある因子、すなわち年齢、性別、UPDRS の運動スコア、および PD 群において錯反応と関連していた ADAS 単語再生スコアと MMSE スコアの 5 因子を共変量としてモデルに投入して解析すると、錯反応数の数と関連していたのは右下側頭回の後方領域と両側 TPO junction の rCMRglc のみであった (Table 3, Figure 4B and 5).

## VI. 考察

### 1. パーキンソン病の視覚認知障害の特徴

本研究は、痴呆を伴わない PD において錯綜図認知課題を用いて視覚認知障害を示した最初の研究であり、その特徴は提示されていないものを誤認する形でみられた。Pillon ら(1989)<sup>43)</sup>は、思考緩慢の指標として錯綜図課題を実施し、15 の線画を重ね描きした課題に対し 12 の対象を同定するのに必要な時間が、痴呆を伴わない PD で対照より増加することを示した。しかし、今回作成した錯綜図認知課題では、1 施行に対しての提示時間も十分に与えており、成績に反応時間が関与しないので、結果を思考緩慢の影響では説明できない。また、PD の要素的な視覚障害としてコントラスト感度<sup>2)</sup>や色覚<sup>3)</sup>の障害も報告されているが、本課題の刺激は白黒で作成され背景と対象のコントラストも十分であることから、これらの要因の関与は否定できる。また、PD 群は重篤な全般的認知機能障害は認めなかったが、錯反応数は全般的認知機能評価である MMSE の成績とは相関していた。しかし、ANCOVA を用いて MMSE の成績の影響を除外しても有意な錯反応数の増加を示すことより、全般的認知機能障害の錯綜図認知の誤認に対する直接的な影響は少ないと考えられた。一方、ADAS 単語再生の成績から PD 群の記憶力の低下が示唆され、その成績低下と誤認の増加も相関していた。しかし、今回作成した錯綜図認知課題は記憶をほとんど必要としないため、記憶力の低下で誤認を説明するのは困難である。従って、痴呆を伴わない PD でも視覚処理障害と ADAS 単語再生課題で示された記憶力低下とが並行して存在するが、錯綜図認知の誤認を引き起こしているのは視覚処

理障害であろうと考えられた。これらの結果は、全般的認知機能障害をきたしているアルツハイマー病(AD)患者 14 名と記憶力の低下がある軽度認知障害をきたしている 5 名の症例に同様の課題を予備的に実施した結果からも支持される。課題成績は、AD 患者では正反応数( $25.9 \pm 5.9$ )、錯反応数( $2.6 \pm 1.8$ )で正反応数の成績低下は著明ではあるが錯反応数は PD より少なく、軽度認知障害を伴う症例では、正反応数( $31.8 \pm 4.7$ )、錯反応数( $0.8 \pm 0.4$ )ともに著明な成績低下を示していなかった。以上より、本研究でみられた誤認は、PD 患者の錯綜図認知に関する視覚物体認知障害の特徴であり、誤認は、全般的認知機能障害や記銘力障害では説明しがたく、Lewy 小体病に特徴的なものと考えられた。

誤認を引き起こす要因として、(1)正しい同定の失敗、(2)余分な不適格概念の産生、(3)不適格概念の抑制障害の 3 つが考えられる。しかし PD においては、今回の結果が示すように錯綜図認知課題の正反応数は対照群と比較して明らかな低下を認めなかったことから、最初の正しい同定の失敗による影響は少ないと考えられる。従って、誤認には残りの 2 つの過程が主に関与しているのではないかと考えた。Bar ら(2006)<sup>44)</sup>は、functional MRI (fMRI)を用いた研究において、視覚対象の認知に際して、一次視覚皮質から形態を知覚する視覚連合皮質へと流れるボトムアップ処理に加えて、視覚連合皮質での形態知覚処理を誘導するためのトップダウン処理が関わっていることを示した。トップダウン処理とは、一次視覚皮質に入力された対象の漠然としたイメージが前頭葉に送られ、前頭葉にてそのイメージから視覚対象の形態知覚処理を誘導するための候補となるものが列挙され、その後列挙された

候補が形態知覚処理するために視覚連合皮質にフィードバックされる処理をいう。錯綜図のような曖昧な刺激から漠然としたイメージが得られたとき、前頭葉での処理において、実際に提示された対象に一致する正しい候補以外に実際には提示されていない誤った対象に対する候補も挙がる可能性が高くなるであろう。この情報を受けとる視覚連合皮質の形態の知覚処理を行う機能が低下していたならば、正しい候補と誤った候補を正しく識別できないために誤認が起こると考えられる。また数多くの候補の中から正しい対象の候補を選択するためには、多くの候補と関係する特徴に対し次々と注意を転換していかなければならない。もし他の候補の特徴への注意の変換が障害されていたなら、誤った候補から正しい候補へと注意を向けることが難しくなり、誤認に至る可能性は高まると考えられる。

## 2. 誤認の神経基盤

霊長類を用いた生理学的研究<sup>45)</sup>やヒトの脳機能画像研究<sup>6, 7)</sup>によって大脳皮質の視覚情報には、2つの並列的な経路のあることが明らかになっている。一つは、腹側の流れと呼ばれ、後頭葉から側頭葉へと至り、主に対象の色や形態の認知に携わる。もう一つは背側の流れと呼ばれ、後頭葉から頭頂葉へと至り、主に対象の位置や動きの認知、空間的注意の過程に携わる。両方の経路とも後頭葉から前頭葉にまで達し、前頭葉による調節を受けている<sup>46, 47)</sup>。本研究では、錯反応数と rCMRglc との相関から、PD の誤認には視覚情報処理の腹側、背側両方の流れの機能障害が関連している可能性が示された。

錯反応の多さと rCMRglc の低下が相関を示した下側頭回は、視覚処理の

腹側経路の一部と考えられ、外側後頭複合 (lateral occipital complex; LOC) と呼ばれる領域の前方部分が含まれていた。LOC はマカクザルの inferiotemporal cortex (IT) と相同とみなされている。IT の神経細胞は、形を構成する要素 (輝度, 色, 奥行き) が何であるかに関わらず、対象の形態そのものを腹側の流れにおいて符号化する初めての皮質領域であり<sup>48, 49)</sup>、重なった幾何図形の分離課題に際しても強く反応することが知られている<sup>50)</sup>。ヒトの脳機能画像研究でも、対象の形態に対して LOC が活動することが報告されており<sup>51, 52)</sup>、さらに主観的輪郭<sup>53)</sup>、ノイズののった視覚刺激<sup>54)</sup>、錯綜図<sup>29)</sup>など視覚的補完が必要な刺激での活動が報告されている。また臨床症例では、LOC やその周辺皮質の損傷によって反対側視野の対象が変形したり<sup>55)</sup>、実際より小さくみえたり<sup>56)</sup>する錯視が報告されている。課題成績と相関のあった LOC より先方の下側頭回や上側頭極も腹側経路に含まれ、下側頭葉は実在の物体の認知課題で<sup>57)</sup>、側頭極は物体の呼称課題で活動するとの報告がある<sup>58)</sup>。一方、TPO junction と下頭頂小葉は視覚情報処理の背側経路に含まれる。TPO junction は、Posner の空間的手がかりパラダイムで無効なキューによって間違った場所に向けられた注意を正しい場所へ移されなければならないときに活動する<sup>59)</sup>。また臨床症例では両側の TPO junction 損傷で同時失認が起こる<sup>60-62)</sup>。同時失認では重なった状態でさえ同時に一つの物体しか認知することが出来ない<sup>63)</sup>。また Posner の空間的手がかりパラダイムによる注意移動課題も困難であるという報告がある<sup>64)</sup>。下頭頂小葉は、トップダウンのキューを利用して視覚的に劣化した対象を同定する際、腹側の流れに属する皮質とともに活動する<sup>58)</sup>。中前頭回は、視覚探索課題で活動が認め

られ、視覚処理の背側の流れである注意機能を調整すると考えられている<sup>65)</sup>。以上の先行研究は、PD の錯反応数と相関して糖代謝低下がみられた脳部位が正常な錯綜図の認知を支えていたという仮定と矛盾しない。一方、年齢、性別、UPDRS 運動スコア、ADAS 単語再生成績と MMSE スコアを共変量としてモデルに投入した後は、錯反応数は右の LOC と両側の TPO junction の脳糖代謝低下とのみ相関した。よって、PD の誤認は、LOC の機能不全により視覚的補完能力が低下し形態認知が困難になったためと、TPO junction の機能不全により視覚性注意の転換に障害をきたし誤った対象の候補から注意を移動させることが困難になったためとの、2 つの障害が主な機序であることが示唆された。背側の流れの TPO junction は、両側大脳半球において相関が示されたが、腹側の流れの LOC は右半球でしか相関が示されなかった。左右差の説明は難しいが、詳細な視覚処理<sup>66)</sup>や特徴の検出<sup>67)</sup>には本来右半球の関与が強いという事実と関係しているのかもしれない。

PD の視覚認知障害と脳機能画像との関連を直接検討した研究は、これまで2つしかない<sup>13, 14)</sup>。ひとつは、Mentis ら(2002)<sup>13)</sup>による FDG-PET を使用した安静時局所脳糖代謝研究で、PD と健常対象者の rCMRglc の違いを統計学的に検出し、rCMRglc のパターンと視覚認知課題である Hooper Visual Organization Test (HVOT)<sup>68)</sup>、記銘力課題である California Verbal learning Test (CVLT)<sup>69)</sup>との関連を調べたもので、その2つの神経心理検査成績の低下と両側の外側頭頂後頭側頭接合部および頭頂葉の内側部の rCMRglc 低下との関連を報告している。もうひとつは、N-isopropyl-p-[<sup>123</sup>I]iodoamphetamine-SPECT を使用した Abe ら(2003)<sup>14)</sup>による研究

で, Raven 色彩マトリックス検査<sup>70)</sup>の成績と右の背外側の後頭葉前部と頭頂葉後部の脳血流量の低下との相関を報告している. いずれの研究も PD の視覚認知障害と視覚処理の背側の流れの機能障害との関連を示唆している点では, 本研究の結果と一致しているが, 視覚形態認知障害と腹側の流れの機能障害との関連は今までに報告がなく, 本研究において初めて明らかとなった. 視覚の腹側と背側の流れの関与が示されている心理的回転の能力<sup>71)</sup>は, PD の成績低下<sup>4)</sup>が報告されており今回明らかにした誤認の神経基盤と共有する可能性も考えられた. また, 臨床場面において PD 患者においても DLB 患者のように壁のシミや天井の模様が人の顔や虫と知覚する錯視がみられることを経験する. この様な錯視も誤認と関連した皮質の視覚処理障害である可能性がある.

### 3. 誤認と幻視との関連

錯綜図認知の誤認と関連していた LOC や TPO junction とその周辺領域は, PD における幻視と関連していると報告されている. 機能画像を用いた研究では, 幻視のある PD 患者は幻視のない PD 患者より, 両側 TPO-junction<sup>24)</sup>, 右紡錘状回<sup>22)</sup>, 左 TPO-junction と両側の下側頭回<sup>23)</sup>で脳糖代謝や脳血流量が低下していたと報告されている. Harding ら(2002)<sup>21)</sup>による病理学的検討では, Lewy 小体病患者で幻視の早期発症と側頭葉での Lewy 小体による変性との関係が明らかにされている. さらに Mori ら(2006)<sup>72)</sup>は, 塩酸ドネペジル投薬後の幻視の改善と両側 LOC の脳血流量の増加との関連を示し, 幻視の機序として, 同部位へのアセチルコリン系投射の障害を推定している. 本研究に参加した PD 群の中には 1 例も幻視を有したものはいな

かったが、先行研究によって示唆される幻視と視覚処理の腹側、背側の流れの機能低下の関係から、錯綜図認知課題の低下が将来の幻視の出現を予見できるのではないかとの仮説を立てることができる。この仮説を検証するためには、縦断的な追跡調査やコリンエステラーゼ阻害剤による介入と課題成績の関係についての研究が必要であろう。

#### 4. パーキンソン病の安静時局所脳糖代謝低下の機序

PD の安静時局所脳糖代謝低下の原因は解明されていない。しかし、近年の病理研究において、DLB では Lewy 小体による病変が視覚処理の腹側の流れに含まれる下側頭葉で最も強いことが示されている<sup>73)</sup>。痴呆のない PD においても、より軽度ではあるが同様の病理変化が起こっている可能性が考えられる。このような Lewy 小体を伴う皮質変性が本研究で見られた脳糖代謝異常に影響を与えている可能性がある。また、PD では黒質、腹側被蓋野やマイネルト基底核等の皮質下の病変があり、視覚皮質の機能低下が黒質などのドーパミン作動性神経の変性、マイネルト基底核などアセチルコリン作動性神経の変性によって、それらの神経の投射先である大脳皮質の機能が低下している可能性もある。本研究では誤認が運動機能障害の重症度や levodopa 投薬量と相関していなかったことから、黒質変性によるドーパミン障害との関連は否定的である。一方、Kuhl ら(1996)<sup>74)</sup> は、アセチルコリントランスポーターの指標である iodine 123-labeled iodobenzovesamicol を用いた SPECT 研究を行い、痴呆のない PD で頭頂葉および後頭葉のシナプス前コリン系終末の密度が減少していることを示した。このことから、皮質へのコリンの作用の減少

が二次的にこれらの領域の脳糖代謝の低下を引き起こしている可能性が示唆される。皮質機能異常がもたらされる機序を明らかにするためには構造的神経画像や薬理的神経画像が有用かも知れない。

## VII. 結論

痴呆を伴わない PD の錯綜図認知障害の特徴は、提示されていない対象を誤認する反応が増えることが示された。この誤認が視覚処理の腹側の流れに属する LOC の機能低下と、背側の流れに属する TPO junction の機能低下と関連していた。故に腹側の流れに属する LOC の機能低下による視覚補完不全と、背側の流れに属する TPO junction の機能低下による他の対象への注意変換の障害が誤認の形成に関連している可能性が示唆された。

## VIII. 謝辞

研究にご協力いただいた患者様およびそのご家族，ボランティアの方々に深く感謝申し上げます。指導教授の森悦朗教授をはじめ，高次機能障害学の研究室の皆様には貴重なご指導ならびにご鞭撻をいただきました。特に，平山和美先生には学術的なご指導ならびに多大なご尽力をいただきました。ここに感謝申し上げます。

## IX. 文献

1. Parkinson J: An essay on the shaking palsy, Sherwood Neely & Jones, London, 1817
2. Bodis-Wollner I, Marx MS, Mitra S, et al: Visual dysfunction in Parkinson's disease. Loss in spatiotemporal contrast sensitivity. *Brain* 1987; 110: 1675-1698
3. Buttner T, Kuhn W, Muller T, et al: Distorted color discrimination in 'de novo' parkinsonian patients. *Neurology* 1995; 45: 386-387
4. Lee AC, Harris JP, Calvert JE: Impairments of mental rotation in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 1998; 36: 109-114
5. Uc EY, Rizzo M, Anderson SW, et al: Visual dysfunction in Parkinson disease without dementia. *Neurology* 2005; 65: 1907-1913
6. Mishkin M, Ungerleider LG, Macko KA: Object vision and spatial vision: two cortical pathways. *Trends Neurosci* 1983; 6: 414-417
7. Sereno MI, Dale AM, Reppas JB, et al: Borders of multiple visual areas in humans revealed by functional magnetic resonance imaging. *Science* 1995; 268: 889-893
8. Papadopoulos GC, Parnavelas JG: Distribution and synaptic organization of dopaminergic axons in the lateral geniculate nucleus of the rat. *J Comp Neurol* 1990; 294: 356-361
9. Witkovsky P: Dopamine and retinal function. *Doc Ophthalmol* 2004; 108: 17-40
10. Hutchins JB, Hollyfield JG: Acetylcholinesterase in the human retina. *Brain Res*

- 1987; 400: 300-311
11. Billet S, Cant NB, Hall WC: Cholinergic projections to the visual thalamus and superior colliculus. *Brain Res* 1999; 847: 121-123
  12. Pillon B, Bolle F, Levy R, et al: Cognitive deficits and dementia in Parkinson's disease. In: BFaC SF, ed. *Handbook of neuropsychology*. 2nd Edition. Vol. 6. Elsevier Amsterdam, 2001; 311-371
  13. Mentis MJ, McIntosh AR, Perrine K, et al: Relationships among the metabolic patterns that correlate with mnemonic, visuospatial, and mood symptoms in Parkinson's disease. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 746-754
  14. Abe Y, Kachi T, Kato T, et al: Occipital hypoperfusion in Parkinson's disease without dementia: correlation to impaired cortical visual processing. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2003; 74: 419-422
  15. Firbank MJ, Colloby SJ, Burn DJ, et al: Regional cerebral blood flow in Parkinson's disease with and without dementia. *Neuroimage* 2003; 20: 1309-1319
  16. Hosokai Y, Nishio Y, Hirayama K, et al: Distinct patterns of regional cerebral glucose metabolism in Parkinson's disease with and without mild cognitive impairment. *Mov. Disord.* in press
  17. Williams DR, Lees AJ: Visual hallucinations in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a retrospective autopsy study. *Lancet Neurol* 2005; 4: 605-610
  18. Barnes J, David AS: Visual hallucinations in Parkinson's disease: a review and

- phenomenological survey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 727-733
19. Warrington EK, James M: *The Visual Object and Space Perception Battery (VOSP)*, Thames Valley Test Company, Bury St. Edmunds, 1991
  20. Barnes J, Boubert L, Harris J, et al: Reality monitoring and visual hallucinations in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2003; 41: 565-574
  21. Harding AJ, Broe GA, Halliday GM: Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe. *Brain* 2002; 125: 391-403
  22. Oishi N, Udaka F, Kameyama M, et al: Regional cerebral blood flow in Parkinson disease with nonpsychotic visual hallucinations. *Neurology* 2005; 65: 1708-1715
  23. Matsui H, Nishinaka K, Oda M, et al: Hypoperfusion of the visual pathway in parkinsonian patients with visual hallucinations. *Mov Disord* 2006; 21: 2140-2144
  24. Boecker H, Ceballos-Baumann AO, Volk D, et al: Metabolic alterations in patients with Parkinson disease and visual hallucinations. *Arch Neurol* 2007; 64: 984-988
  25. Poppelreuter W: *Die Psychischen Schaedungen durch Kopfschuss in Kriege* Leopold Voss, Leipzig 1917; 1914-1916
  26. Poeck K, Kerschensteiner M, Hartje W, et al: Impairment in visual recognition of geometric figures in patients with circumscribed retrorolandic brain lesions. *Neuropsychologia* 1973; 11: 311-317
  27. Bisiach E, Capitani E, Nichelli P, et al: Recognition of overlapping patterns and focal hemisphere damage. *Neuropsychologia* 1976; 14: 375-379

28. Warrington EK, McCarthy RA: Cognitive neuropsychology, Academic Press, San Diego, 1990
29. Larsson J, Amunts K, Gulyas B, et al: Perceptual segregation of overlapping shapes activates posterior extrastriate visual cortex in man. *Exp Brain Res* 2002; 143: 1-10
30. Levin BE, Llabre MM, Reisman S, et al: Visuospatial impairment in Parkinson's disease. *Neurology* 1991; 41: 365-369
31. Mosimann UP, Mather G, Wesnes KA, et al: Visual perception in Parkinson disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2004; 63: 2091-2096
32. Mori E, Shimomura T, Fujimori M, et al: Visuoperceptual impairment in dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol* 2000; 57: 489-493
33. Gibb WR, Lees AJ: The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1988; 51: 745-752
34. Hoehn MM, Yahr MD: Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17: 427-442
35. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, et al: A new clinical scale for the staging of dementia. *Br. J. Psychiatry* 1982; 140: 566-572
36. Fahn S, Elton R: Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: S Fahn, C Narsden, D Calne, et al, eds. *Recent Developments in Parkinson's Disease. Vol. 2.* Macmillan Healthcare Information Fluhum Park NJ, 1987; 153-163, 293-304
37. Cummings JL, Mega M, Gray K, et al: The Neuropsychiatric Inventory:

- comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994; 44: 2308-2314
38. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-198
39. Mohs RC, Rosen WG, Davis KL: The Alzheimer's disease assessment scale: an instrument for assessing treatment efficacy. *Psychopharmacol Bull* 1983; 19: 448-450
40. Snodgrass JG, Vanderwart M: A standardized set of 260 pictures: norms for name agreement, image agreement, familiarity, and visual complexity. *J Exp Psychol [Hum Learn]* 1980; 6: 174-215
41. Murphy DG, DeCarli C, McIntosh AR, et al: Sex differences in human brain morphometry and metabolism: an in vivo quantitative magnetic resonance imaging and positron emission tomography study on the effect of aging. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 585-594
42. Nagano-Saito A, Kato T, Arahata Y, et al: Cognitive- and motor-related regions in Parkinson's disease: FDOPA and FDG PET studies. *Neuroimage* 2004; 22: 553-561
43. Pillon B, Dubois B, Bonnet AM, et al: Cognitive slowing in Parkinson's disease fails to respond to levodopa treatment: the 15-objects test. *Neurology* 1989; 39: 762-768
44. Bar M, Kassam KS, Ghuman AS, et al: Top-down facilitation of visual recognition.

- Proc Natl Acad Sci U S A 2006; 103: 449-454
45. Van Essen DC, Maunsell JHR: Hierarchical organization and functional streams in the visual cortex. *Trends in Neurosciences* 1983; 6: 370-375
  46. Buchel C, Friston KJ: Modulation of connectivity in visual pathways by attention: cortical interactions evaluated with structural equation modelling and fMRI. *Cereb Cortex* 1997; 7: 768-778
  47. Miyashita Y, Hayashi T: Neural representation of visual objects: encoding and top-down activation. *Curr Opin Neurobiol* 2000; 10: 187-194
  48. Sary G, Vogels R, Orban GA: Cue-invariant shape selectivity of macaque inferior temporal neurons. *Science* 1993; 260: 995-997
  49. Tanaka H, Uka T, Yoshiyama K, et al: Processing of shape defined by disparity in monkey inferior temporal cortex. *J Neurophysiol* 2001; 85: 735-744
  50. Missal M, Vogels R, Orban GA: Responses of macaque inferior temporal neurons to overlapping shapes. *Cereb Cortex* 1997; 7: 758-767
  51. Grill-Spector K, Kushnir T, Edelman S, et al: Cue-invariant activation in object-related areas of the human occipital lobe. *Neuron* 1998; 21: 191-202
  52. Kourtzi Z, Kanwisher N: Representation of perceived object shape by the human lateral occipital complex. *Science* 2001; 293: 1506-1509
  53. Mendola JD, Dale AM, Fischl B, et al: The representation of illusory and real contours in human cortical visual areas revealed by functional magnetic resonance

- imaging. *J Neurosci* 1999; 19: 8560-8572
54. Lerner Y, Hendlar T, Malach R: Object-completion effects in the human lateral occipital complex. *Cereb Cortex* 2002; 12: 163-177
  55. Takahashi N, Kawamura M, Iwata T: Hemi-facial metamorphopsia due to right temporo-occipital lesion (in Japanese). *Neurol Med* 1996; 45: 252-254
  56. Cohen L, Gray F, Meyrignac C, et al: Selective deficit of visual size perception: two cases of hemimicropsia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 73-78
  57. Gerlach C, Law I, Gade A, et al: Perceptual differentiation and category effects in normal object recognition: a PET study. *Brain* 1999; 122: 2159-2170
  58. Eger E, Henson RN, Driver J, et al: Mechanisms of top-down facilitation in perception of visual objects studied by FMRI. *Cereb Cortex* 2007; 17: 2123-2133
  59. Arrington CM, Carr TH, Mayer AR, et al: Neural mechanisms of visual attention: object-based selection of a region in space. *J Cogn Neurosci* 2000; 12 Suppl 2: 106-117
  60. Rizzo M, Hurtig R: Looking but not seeing: attention, perception, and eye movements in simultanagnosia. *Neurology* 1987; 37: 1642-1648
  61. Watson RT, Rapcsak SZ: Loss of spontaneous blinking in a patient with Balint's syndrome. *Arch Neurol* 1989; 46: 567-570
  62. Coslett HB, Saffran E: Simultanagnosia. To see but not two see. *Brain* 1991; 114: 1523-1545

63. Luria AR: Disorders of "simultaneous perception" in a case of bilateral occipito-parietal brain injury. *Brain* 1959; 82: 437-449
64. Verfaellie M, Rapcsak SZ, Heilman KM: Impaired shifting of attention in Balint's syndrome. *Brain Cogn* 1990; 12: 195-204
65. Anderson EJ, Mannan SK, Husain M, et al: Involvement of prefrontal cortex in visual search. *Exp Brain Res* 2007; 180: 289-302
66. Corballis MC, Corballis PM: Interhemispheric visual matching in the split brain. *Neuropsychologia* 2001; 39: 1395-1400
67. Ramachandran VS: *Phantoms in the brain*, William Morrow and Company, New York, 1998; 127-157
68. Hooper H: *The Hooper Visual Organization Test Manual*, Western Psychological Services, Los Angeles, 1958
69. Dellis D, Kramer J, Kaplan E, et al: *California Verbal Learning Test—Adult Version*, Psychological Corp, San Antonio, Tex, 1987;
70. Raven J: *Guide to using the coloured progressive matrices*, Lewis, London, 1965;
71. Schendan HE, Stern CE: Mental rotation and object categorization share a common network of prefrontal and dorsal and ventral regions of posterior cortex. *Neuroimage* 2007; 35: 1264-1277
72. Mori T, Ikeda M, Fukuhara R, et al: Correlation of visual hallucinations with occipital rCBF changes by donepezil in DLB. *Neurology* 2006; 66: 935-937

73. Yamamoto R, Iseki E, Murayama N, et al: Investigation of Lewy pathology in the visual pathway of brains of dementia with Lewy bodies. *J Neurol Sci* 2006; 246: 95-101
74. Kuhl DE, Minoshima S, Fessler JA, et al: In vivo mapping of cholinergic terminals in normal aging, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1996; 40: 399-410

## X. 図説明

### Figure 1

錯綜図認知課題の刺激例

Snodgrass and Vanderwart's standardized picture set 中の一般的な対象物から選択した4つの線画を重ね合わせたもの（提示例：アヒル，パイプ，ピアノ，ドライバー）

### Figure 2

相関解析に用いた PD 群の安静時局所脳糖代謝低下領域  
標準化された脳表上に表示

### Figure 3

PD 群と健常対照群の錯綜図認知課題成績

- (A) 正反応数；錯綜図刺激の中に描かれている対象を正しく同定できた個数.
  - (B) 錯反応数；錯綜図刺激の中に描かれていない他の対象を誤って答えた個数.
- アスタリスク\* :  $p < 0.05$ , エラーバー : 1 標準偏差

### Figure 4

錯反応数と局所糖代謝との相関がみられた脳領域

- (A) 共変量の投入なし
  - (B) 共変量（年齢，性別，UPDRS 運動スコア，ADAS 単語再生スコア，MMSE スコア）の投入あり
- 標準化された脳表上に表示

### Figure 5

錯反応数と  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose (FDG) 吸収量との相関

- (A) 右外側後頭複合 ( $r = -0.503, p < 0.001$ )
- (B) 右側頭頭頂後頭接合部 ( $r = -0.397, p = 0.007$ )
- (C) 左側頭頭頂後頭接合部 ( $r = -0.569, p < 0.001$ )

圖 (Figure1-5)

Figure 1

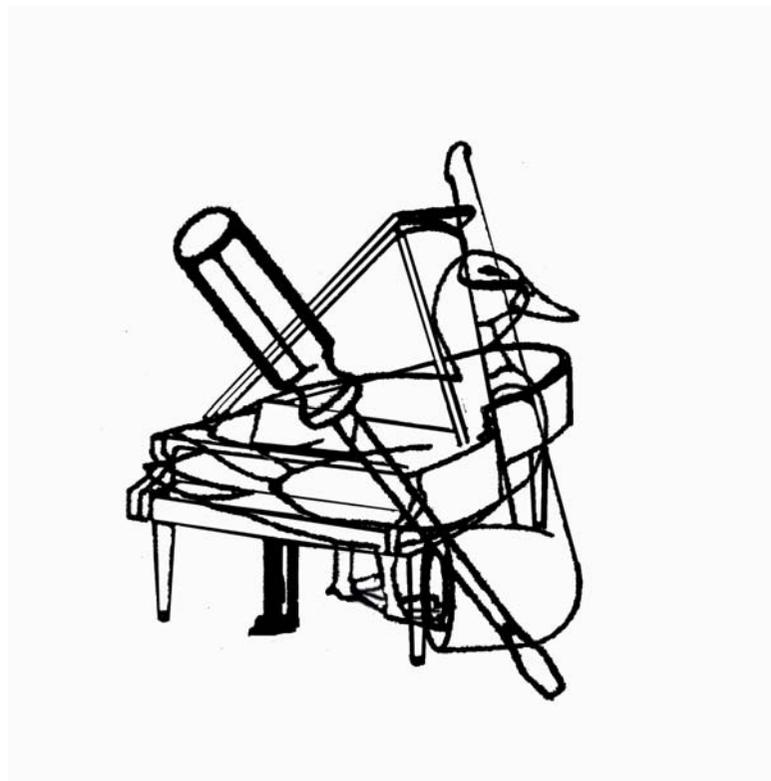


Figure 2

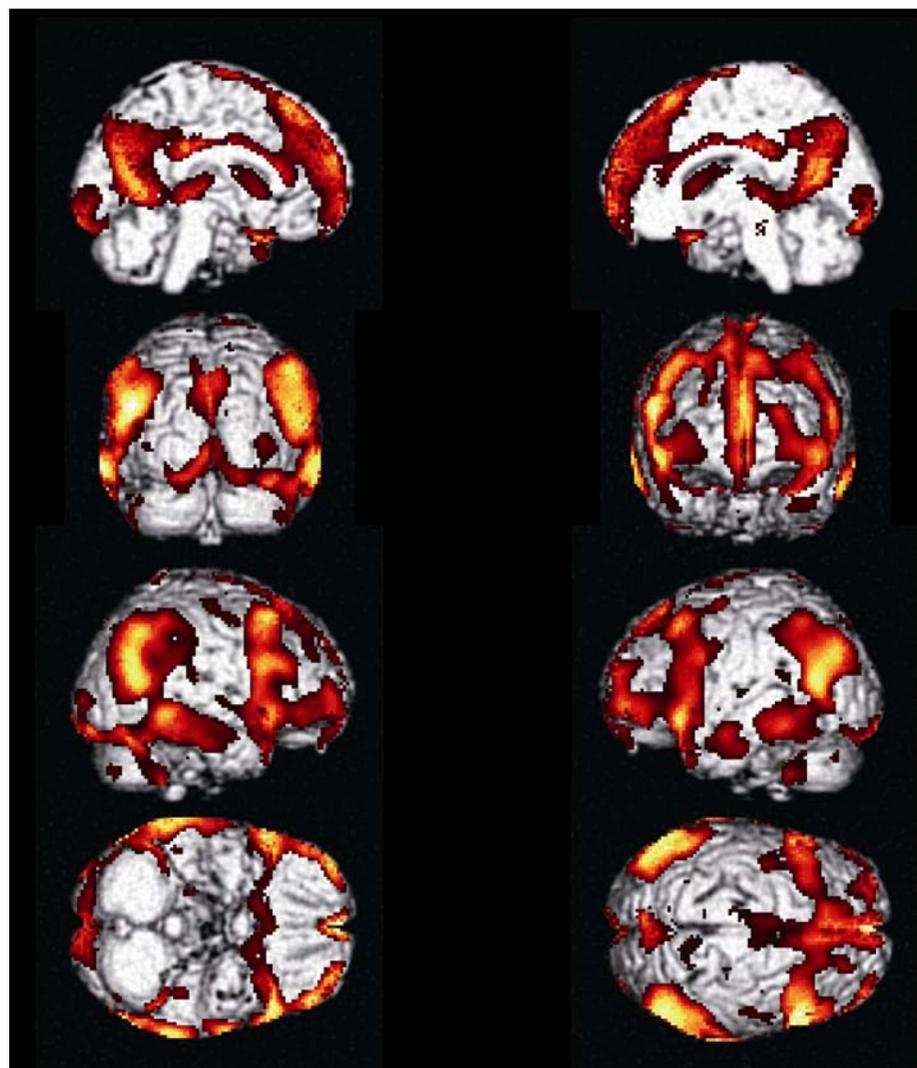
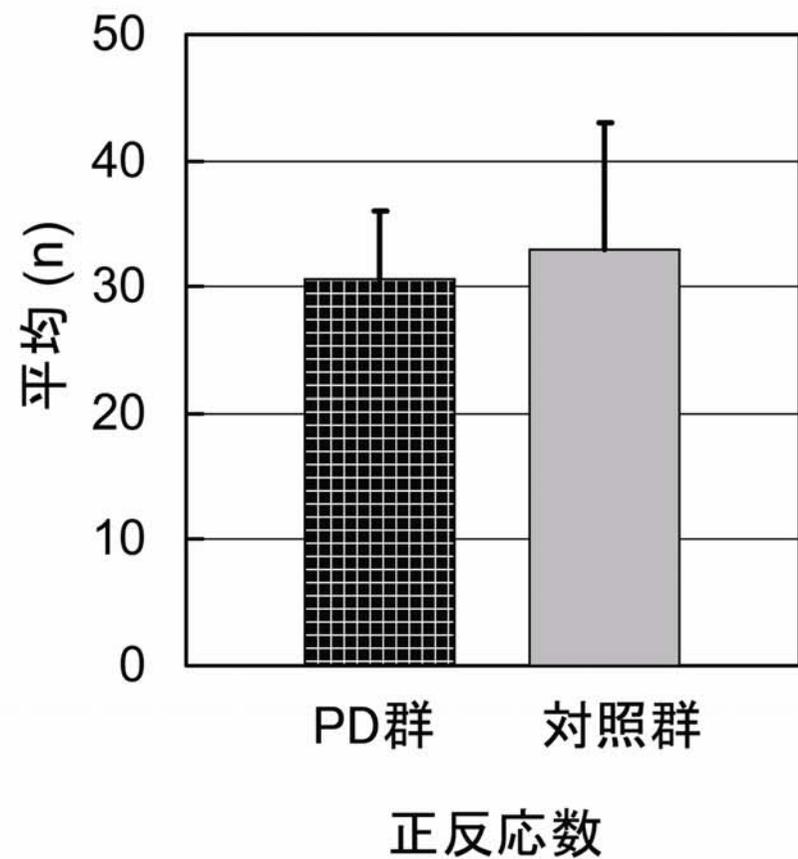


Figure 3

(A)



(B)

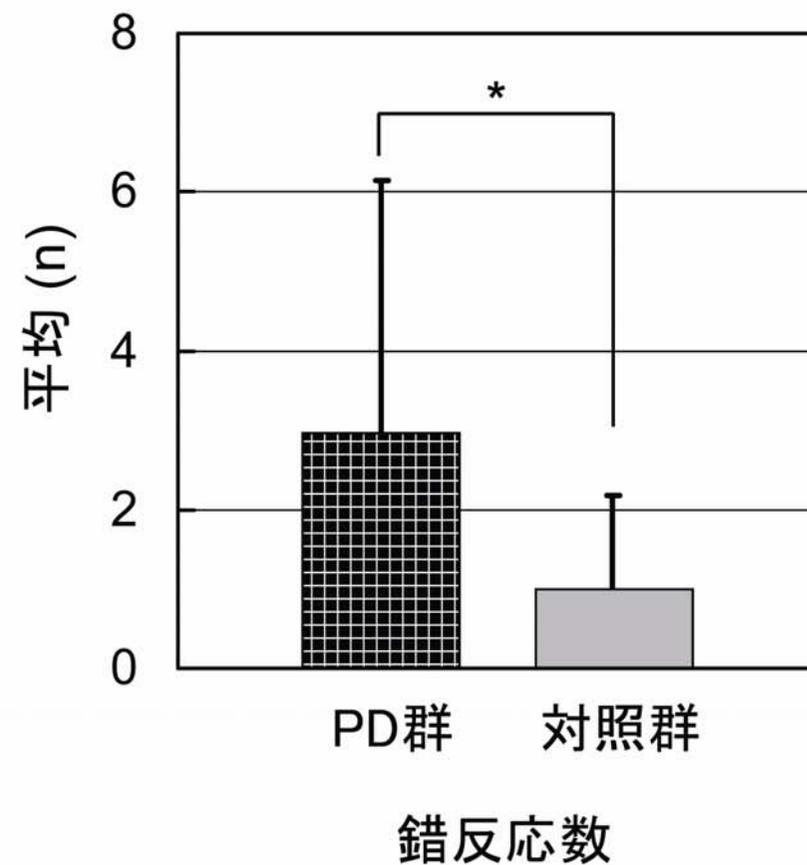
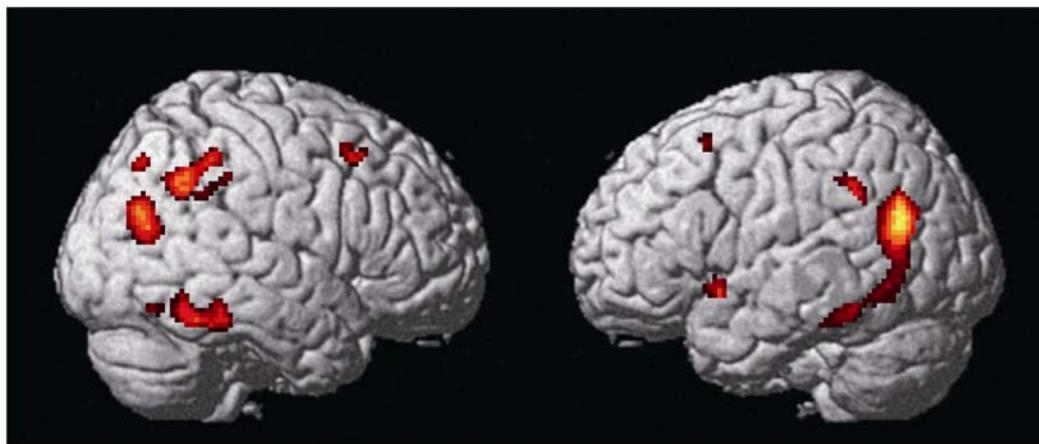


Figure 4

(A)



(B)

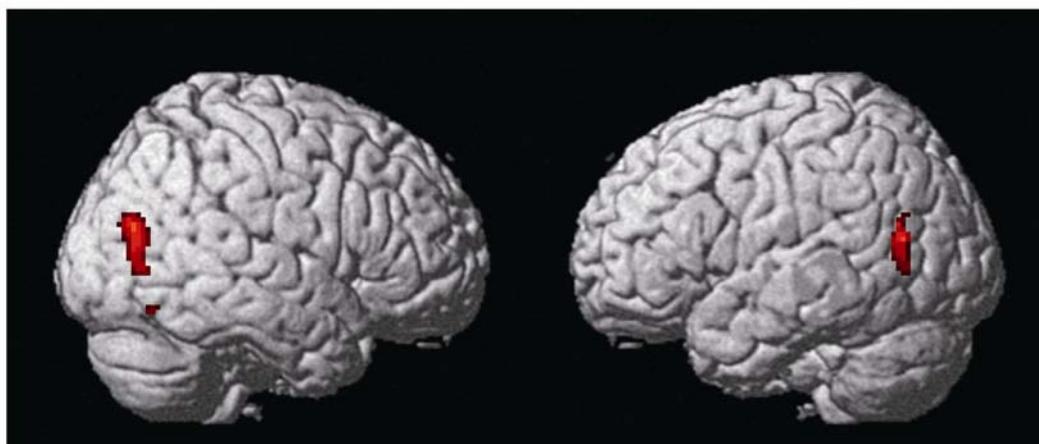


Figure 5

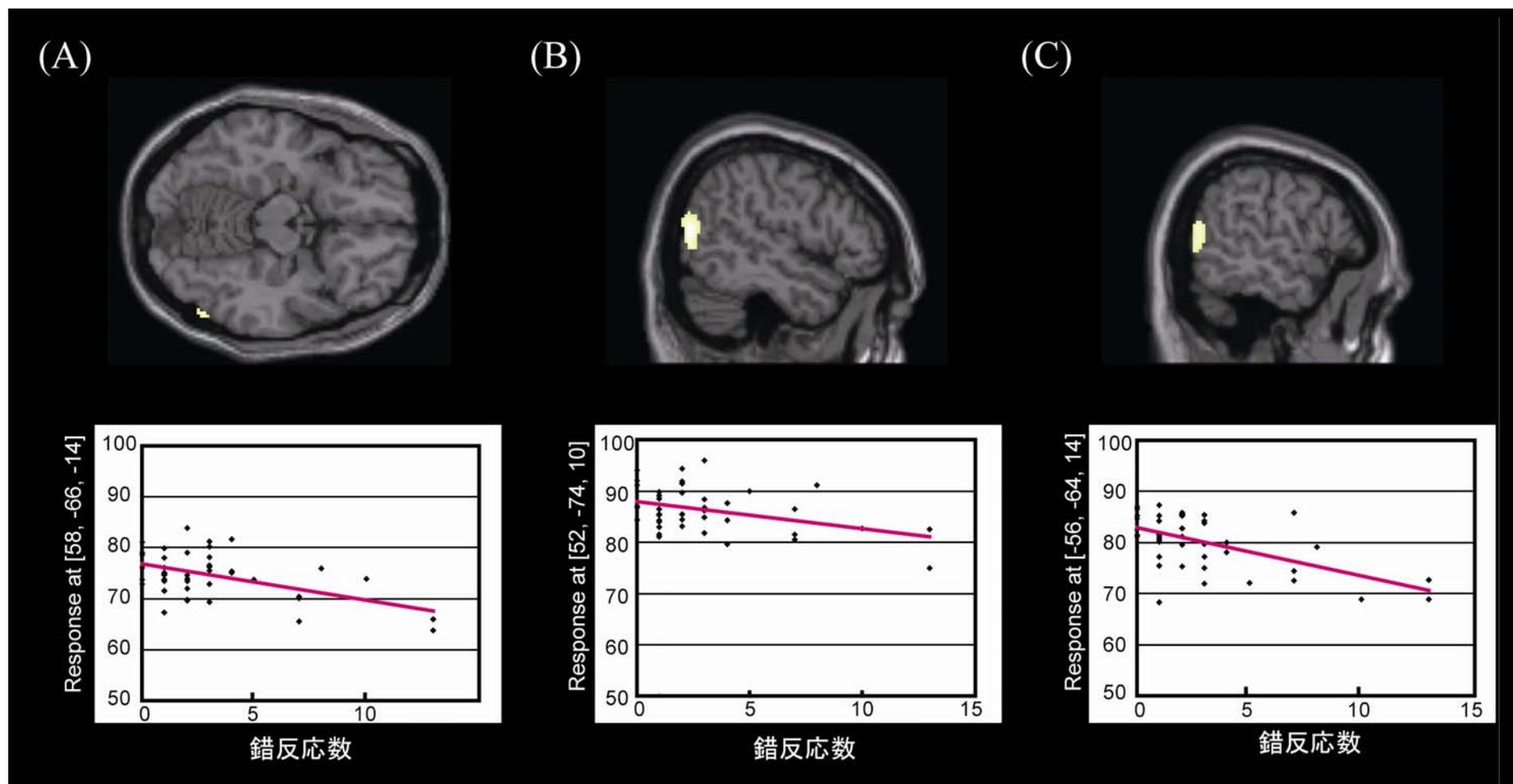


表 (Table 1-3)

**Table 1 Demographic and clinical characteristics of the patients with Parkinson’s disease and the healthy controls**

|   | <b>PD<br/>n = 45</b> | <b>Controls<br/>n = 20</b> | <b>p values*</b> |
|---|----------------------|----------------------------|------------------|
| <b>Age (mean ± SD years)</b>                            | 66.0 ± 5.7           | 65.9 ± 5.6                 | 0.94             |
| <b>Education attainment (mean ± SD years)</b>           | 11.8 ± 2.2           | 11.2 ± 2.2                 | 0.24             |
| <b>Sex (women/men)</b>                                  | 19/26                | 10/10                      | 0.60             |
| <b>Median best-corrected visual acuity (range)</b>      | 1.0 (0.4-1.0)        | 1.0 (0.7-1.0)              | 0.91             |
| <b>MMSE (mean ± SD; max. 30)</b>                        | 27.6 ± 2.2           | 28.5 ± 1.6                 | 0.08             |
| <b>ADAS Word List Recall (mean ± SD; max. 10)</b>       | 6.2 ± 1.4            | 7.0 ± 1.2                  | 0.03             |
| <b>Disease duration (mean ± SD years)</b>               | 5.0 ± 4.4            | —                          | —                |
| <b>De novo</b>  | 10                   | —                          | —                |
| <b>Daily levodopa equivalent dosage (mean ± SD mg)†</b> | 830.9 ± 701.9        | —                          | —                |
| <b>Median Hoehn and Yahr (range)</b>                    | 2.5 (1.0-3.0)        | —                          | —                |
| <b>UPDRS motor part (mean ± SD)</b>                     | 19.9 ± 7.6           | —                          | —                |
| <b>CDR (0/0.5)</b>                                      | 31/14                | —                          | —                |

ADAS = Alzheimer’s Disease Assessment Scale, CDR = Clinical Dementia Rating, MMSE = Mini-Mental State Examination, PD = Parkinson’s disease, SD = standard deviation, UPDRS = Unified Parkinson’s Disease Rating Scale, —no data. \*t-test was used except for sex ratio (chi-square test) and best-corrected visual acuities (Mann-Whitney test), †n = 35; 10 de-novo patients were excluded

**Table 2 Correlation between task performance and demographic or clinical characteristics in PD group**

|   | Correct response score   |         | Illusory response score  |          |
|---|--------------------------|---------|--------------------------|----------|
|   | correlation coefficients | p vales | correlation coefficients | p vales  |
| <b>Age</b>                              | r = -0.21                | 0.15    | r = 0.23                 | 0.13     |
| <b>Education attainment</b>             | r = -0.02                | 0.90    | r = 0.07                 | 0.65     |
| <b>Best-corrected visual acuity</b>     | r <sub>s</sub> = 0.25    | 0.10    | r <sub>s</sub> = -0.13   | 0.41     |
| <b>Disease duration</b>                 | r = -0.12                | 0.44    | r = -0.07                | 0.65     |
| <b>Daily levodopa equivalent dosage</b> | r = 0.02                 | 0.88    | r = -0.02                | 0.92     |
| <b>UPDRS motor part</b>                 | r = -0.04                | 0.82    | r = -0.006               | 0.97     |
| <b>MMSE score</b>                       | r = 0.30                 | 0.04*   | r = -0.41                | 0.005*   |
| <b>ADAS Word List Recall score</b>      | r = 0.35                 | 0.02*   | r = -0.43                | < 0.001* |

ADAS = Alzheimer's Disease Assessment Scale, CDR = Clinical Dementia Rating, MMSE = Mini-Mental State Examination, PD = Parkinson's disease, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, \*Significance is denoted ( $p < 0.05$ )

**Table 3 Regions showing significant correlations between the illusory response score and regional cerebral glucose metabolism in the PD group**

| Regions   | BA | coordinates (mm) |     |     | Z score | Cluster size |
|---|----|------------------|-----|-----|---------|--------------|
|   |    | x                | y   | z   |         |              |
| <i>Non-controlling for any confounding effects</i>  |    |                  |     |     |         |              |
| Left middle temporal gyrus  | 39 | -56              | -64 | 16  | 4.16    | 524          |
| Right inferior temporal gyrus   | 37 | 60               | -50 | -20 | 3.53    | 186          |
| Left supramarginal gyrus  | 48 | -56              | -44 | 34  | 3.82    | 53           |
| Right middle temporal gyrus   | 39 | 52               | -70 | 20  | 3.72    | 225          |
| Left superior temporal pole   | 38 | -52              | 10  | -6  | 3.61    | 53           |
| Right inferior temporal gyrus   | 37 | 58               | -66 | -14 | 3.52    | 15           |
| Right supramarginal gyrus   | 40 | 56               | -40 | 48  | 3.50    | 265          |
| Right middle frontal gyrus  | 9  | 48               | 16  | 48  | 3.40    | 56           |
| Right angular gyrus   | 7  | 40               | -72 | 44  | 3.26    | 32           |
| Left middle frontal gyrus   | 9  | -38              | 16  | 52  | 3.25    | 15           |
| <i>Controlling for confounding effects of age, sex, UPDRS motor score, ADAS Word List Recall score and MMSE score</i> |    |                  |     |     |         |              |
| Right middle temporal gyrus   | 19 | 52               | -74 | 10  | 3.73    | 167          |
| Left middle temporal gyrus  | 37 | -56              | -64 | 14  | 3.53    | 93           |
| Right inferior temporal gyrus   | 37 | 58               | -66 | -14 | 3.49    | 11           |

ADAS = Alzheimer’s Disease Assessment Scale, BA = Brodmann area, MMSE = Mini-Mental State Examination, PD = Parkinson’s disease, UPDRS = Unified Parkinson’s Disease Rating Scale